



特 許 願

昭和58年11月15日

特許庁長官 殿

1 発明の名称  
ユクロウタイ セイホウ  
ピリジン誘導体の製法

2 発明者  
オオサキヒサシミヨシユヅトチヨウ  
大阪府大阪市東区船場1の102  
前 田 豊 三 (ほか1名)

3 特許出願人 郵便番号 541  
オオサキヒサシミヨシユヅトチヨウ  
大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地  
(192) 塩野製薬株式会社  
代表者 吉 和 一 雄

4 代 理 人 郵便番号 553  
大阪市福島区舞洲上3丁目47番地  
塩野製薬株式会社特許部(電話 06-638-5861)  
弁理士(6703) 岩 崎 光

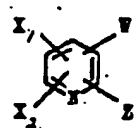
5 添付書類の目録  
(1) 明 細 書 / 通  
(2) 委 任 状 / 通  
(3) 願 書 副 本 / 通

明 細 書

1 発明の名称  
ピリジン誘導体の製法

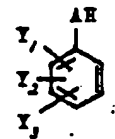
2 特許請求の範囲

一般式



〔式中、 $X_1$ および $X_2$ はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、 $Y$ はハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を表わし、 $Z$ は加水分解により $CH_2COOH$ (但し $R$ は水素またはアルキル基を表わす。)になる基を表わす。〕で示される化合物またはその $N$ -オキシドを

一般式



〔式中、 $A$ は酸素または硫黄を表わし、 $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$

⑩ 日本国特許庁  
公開特許公報

⑪ 特開昭 50-77375  
⑫ 公開日 昭50.(1975) 6.24  
⑬ 特願昭 48-128453  
⑭ 出願日 昭48.(1973) 11.15  
審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号

7306 44  
7043 44

⑮ 日本分類

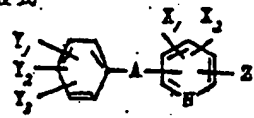
16 E431  
30 B4

⑯ Int.Cl<sup>3</sup>:

C07D213/62  
C07D213/89  
C07D215/20  
C07D215/361  
A61K 31/44  
A61K 31/47

および $Y_3$ はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。〕で示される化合物を反応させて

一般式



〔式中、 $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $A$ および $Z$ は前記と同意義を表わす。〕で示される化合物またはその $N$ -オキシドを得るかあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするピリジン誘導体の製法。

3 発明の詳細な説明

本発明はピリジン誘導体の製法に関し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用を含む)、および鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中



反応に供される場合には触媒として酸化第二銅、銅粉などの金属触媒を使用して反応を促進することを考慮してもよい。また液状の原料化合物の場合は反応溶媒と兼ねて用いることも可能である。

上記反応工程により得られたポリシン誘導体およびそのγ-オキシド〔I〕はさらに必要に応じて加水分解に付される。ここで行われる加水分解はニトリル化合物、アミド化合物またはエステル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を踏襲して行われればよく、水またはその他の含水溶媒中、酸（例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など）またはアルカリ（例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど）を用いて室温または加熱下に行われる。なお、原料物質としてγ-オキシドを使用しながら、γ-オキシドを目的化合物としない場合には各工程の前段で適宜還元し対応するポリシン誘導体に変換することを考慮すればよい。

かくして得られたポリシン誘導体またはそのγ-オキシドはさらに分離、精製または製剤化の

間反応させる。冷却後、ハイフろスーパーセル/脱色炭を用いてろ過し、残渣をベンゼンで洗滌。洗液とろ液を合する。ろ液を留去後、残渣をベンゼンに溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液および水で洗滌後乾燥しろ液を留去する。残渣1/1はシリカゲルカラムクロマトに付しヘキサン/ベンゼン（1:1）～ベンゼン溶出部より油状のエチルγ-(6-フェノキシ-3-ピリジル)プロピオネート2.6gを得る。

本品を20%水酸化カリウム水溶液2.3mlとエタノール2.3mlの混液に溶解し室温で3時間かきまぜた後エタノールを留去する。残渣に水を加えて溶解した後塩酸性とし次いで炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムおよびエーテルで洗滌する。脱色炭で処理後塩酸で中和しエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後ろ液を留去すると、γ-(6-フェノキシ-3-ピリジル)プロピオン酸4.9gを得る。ヘキサン/エーテルより再結晶するとmp 2～3℃を示す。

#### 実施例2

特開 昭50-77375(3)

必要に応じて、これを適当なアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど）、その他アルミニウム塩などに常法に従って変換することが可能である。

本発明の目的化合物であるポリシン誘導体およびそのγ-オキシド〔I〕ならびにその塩類は優れた抗炎症作用（抗リウマチ作用を含む）または鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するときは、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐薬などとしての非経口投与のいずれの方法も採用され得る。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

#### 実施例1

エチルγ-(6-クロロ-3-ピリジル)プロピオネート1.07g、フェノール5.2g、炭酸カリウム粉末5.0g、および酸化第二銅1.3gをピリシン100mlに加え、油浴中155℃で1.5時

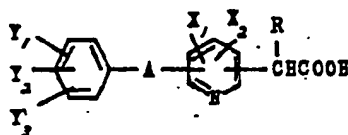
フェノール1.0gおよび無水ジメチルホルムアミド10mlの混液に氷冷下5.3%水素化ナトリウム0.61gを加えかきまぜる。水素化ナトリウムが溶解後エチルγ-(6-ニトロ-3-ピリジル)プロピオネートγ-オキシド2.4gを加え70～75℃で1時間かきまぜ、次いでろ液を留去する。残渣に氷水を加えた後振折し、クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後ろ液を留去し残渣2.2gをメタノールに溶解し、ラニーニフケル1.2に2.5時間接触還元した後触媒を留去する。メタノールを留去後シリカゲルカラムクロマトに付し、ベンゼンおよびエーテル溶出部よりエチルγ-(6-フェノキシ-3-ピリジル)プロピオネート1.4gを得る。

本品を20%水酸化カリウム水溶液5mlおよびエタノール5mlの混液に溶解し、室温で3時間かきまぜた後エタノールを留去する。残渣を水に溶解し、塩酸性とした後炭酸水素ナトリウムでアルカリ性としクロロホルムおよびエーテルで洗滌する。脱色炭処理後塩酸で中和し析出する結晶

を析取する。エーテルより再結晶し甲ノキター  
ノキター<sup>6</sup>の2-（ターフエノキシ-3-ピリダ  
ン）プロピオン酸を得る。

### 实施例 3-77

実施例ノと同様に反応処理し下記の化合物を得



(以下余白)

英制碼 英	Y,	Y,	Y,	-A-	X,	X,	-BROOK R	英(°C)
英							位置	
1	H	H	H	2-0	H	H	4	H 93-99d
2	4-CJ	H	H	2-0	H	H	4	H 152-153d
3	4-CJ	H	H	2-0	H	H	4	Mo 119-120d
4	H	H	H	2-0	H	H	4	Mo 98-99d
5	3-0J	H	H	2-0	H	H	4	H 123-124d
6	2-0J	H	H	2-0	H	H	4	H 133-134d
7	3-0J	H	H	2-0	H	H	4	Mo 107.5-108.5d
8	3-0J	H	H	2-0	H	H	4	Mo 98-99d
9	4-0J	H	H	2-0	H	H	3	Mo 110-111
10	H	H	H	2-0	H	H	3	Mo 94-95
11	4-0J	H	H	2-0	H	H	3	Mo 114-115
12	H	H	H	2-0	H	H	2	Mo On 135-136
13	4-0J	H	H	2-0	H	H	2	Mo On 70-71d
14	H	H	H	2-0	H	H	4	Mo Al 40-41
15	4-0J	H	H	2-0	H	H	4	Mo 129-130d
16	4-0J	H	H	2-0	H	H	4	Mo 101-102d
17	4-0J	H	H	2-0	H	H	3	Mo 114.5-115.5
18	H	H	H	2-0	H	H	3	Mo 98-99
19	4-0J	H	H	2-0	H	H	4	Mo On 140-141
20	H	H	H	2-0	H	H	3	Mo On 155
21	4-0J	H	H	2-0	H	H	4	Et 93-95
22	4-0J	H	H	2-0	H	H	3	H 116-117
23	4-0J	H	H	2-0	H	H	3	Mo 106-107
24	4-0J	H	H	2-0	H	H	4	Mo 103-104d
25	4-0J	H	H	2-0	H	H	3	Et Al 236
26	4-0J	H	H	2-0	H	H	4	Mo 134-135d
27	4-0J	H	H	2-0	H	H	4	Mo On 155-157
28	4-0J	H	H	2-0	H	H	3	Mo On 150
29	4-0J	H	H	2-0	H	H	4	Mo 120-121 (剪抱)
30	4-0J	H	H	2-0	H	H	4	Mo On 187-189
31	4-0J	H	H	2-0	H	H	4	Mo On 131.5-132.5
32	4-0J	H	H	2-0	H	H	3	Mo On 145
33	4-0J	H	H	2-0	H	H	3	Mo On 205

實測例 No.	Y, Y <sub>2</sub>	Y, Y <sub>2</sub>	-A-	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	溶解度 g/100g	mp(°C)
36	4-HO <sub>2</sub>	H	2-0	H	H	4	Me 119~164
37	4-HO <sub>2</sub>	H	2-0	H	H	4	Me 132~133d
38	4-HO <sub>2</sub>	H	2-0	H	H	4	Me 142~143d
39	Me <sup>1</sup>	H	2-0	H	H	4	Me 136~137d
40	Me <sup>1</sup>	H	2-0	H	H	4	Me 306~308d
41	4-H <sub>2</sub>	H	6-0	H	H	3	Me 119~120
42	3,4-β <sub>2</sub>	H	2-0	H	H	4	Me 138~139d
43	4-H <sub>2</sub>	H	6-0	H	H	3	Me 120~121
44	H	H	5-0	H	H	3	Me 139~141.5
45	H	H	6-0	4-H <sub>2</sub>	H	3	Me 135~136
46	H	H	6-0	3-H <sub>2</sub>	H	3	Me 92~93
47	3-H <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub>	6-0	H	H	3	Me 119~116
48	3-Cl	H	6-0	H	H	3	Me 96~97
49	3-H <sub>2</sub>	H	6-0	H	H	3	Me 65~67
50	3-H <sub>2</sub>	H	6-0	H	H	-3	Me 81~82
51	3-H <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub>	6-0	H	H	3	Me 120~121
52	3-H <sub>2</sub>	4-H <sub>2</sub>	6-0	H	H	3	Me 90~91
53	4-1,50-H <sub>2</sub>	H	6-0	H	H	3	Me 77~78
54	3-H <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub>	2-0	H	H	4	Me 86~87d
55	3-H <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub>	6-0	H	H	3	H 120~121
56	H	H	6-0	4-H <sub>2</sub>	H	3	Me 107~108
57	3-H <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub>	6-0	H	H	3	Me On 195d
58	3-H <sub>2</sub>	4-H <sub>2</sub>	6-0	H	H	3	Me On 189d
59	3-H <sub>2</sub>	4-H <sub>2</sub>	6-0	H	H	3	Me On 202d
60	3-H <sub>2</sub>	4-H <sub>2</sub>	2-0	H	H	4	Me 123~124d
61	3-H <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub>	2-0	H	H	4	Me 103~104d
62	3-H <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub>	6-0	H	H	3	Me 125~127
63	3-H <sub>2</sub>	4-H <sub>2</sub>	6-0	H	H	3	Me 119~114
64	3-H <sub>2</sub>	4-H <sub>2</sub>	6-0	H	H	3	Me 135~136
65	3-H <sub>2</sub>	4-H <sub>2</sub>	6-0	H	H	3	Me 135~136
66	3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	6-0	H	H	3	Me On 169d
67	3-H <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub>	2-0	H	H	4	Me 125~126d
68	3-H <sub>2</sub>	4-H <sub>2</sub>	2-0	H	H	4	Me 126~127d

実験例 No.	$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$	$-A-$	$X_1$	$X_2$	$-GROOH$ の位置	R	φ (°)
69	$2,3-(CH_3)_2-$	H	4-0	H	H	H	3	Me	On 1/25~1/66
70	3,4-ベンゾ	H	4-0	H	H	H	3	Me	1/205~1/215
71	2,3-ベンゾ	H	6-0	H	H	H	3	Me	1/1~1/32
72	H	H	6-0	4-0	4-0	4-0	3	Me	1/44~1/45
73	H	H	H	3-0	4,6-ベンゾ	H	4	Me	On 2/6~2/7
74	H	H	H	6-0	4,5-ベンゾ	H	3	Me	1/23~1/23
75	H	H	H	4-0	$4,5-(CH_3)_2-$	H	3	Me	1/1~1/12
76	$3,4-(CH_3)_2-$	H	4-0	H	H	H	3	Me	1/215~1/215
77	3-Met.	H	4-0	H	H	H	3	Me	4/5~7/5
78	H	H	4-0	4-0	4-0	4-0	3	Me	On 2/70
79	H	H	H	4-0	H	H	3	H	1/15~1/3

ВХОДЯЩЕ-ИЗХОДЯЩЕ

上記表中で用いられる略号は下記の意味を要す。

[illegible]

(以下余自)

特開 昭50-77375(K)

△前記以外の発明者

ケンアゲル ヒロシタカチヨウ  
大阪府岸和田市東ヶ丘町808の55  
ヒロセ カフミ  
広瀬 勝己

なお、 $I_1$ 、 $I_2$  および  $I_3$  の例は  $\alpha$ -Cl とはベンゼン環の4位をクロル基が置換していることを表わし、同様に  $X_1$  および  $X_2$  環ではピリジン環上の置換基を表わす。 $-A-$  環においては例えば  $\beta$ -O はピリジン環の2位がエーテル結合していることを表わす。

実施例 80-82

接触還元工程を除いてはすべて実施例2と同様に反応操作し下記の化合物を得る。

2-(6-フェノキシ-3-ピリジル)プロピオン酸γ-オキサイド、 $m.p. 171 \sim 172^\circ C$ 。

2-(2-フェノキシ-4-ピリジル)プロピオン酸γ-オキサイド、 $m.p. 100 \sim 101^\circ C$  (分解)。

2-(6-(4-クロルフェノキシ)-3-ピリジル)プロピオン酸γ-オキサイド、 $m.p. 86 \sim 87^\circ C$ 。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光雄

手続補正書  
（意見書に代えて）

昭和48年2月10日

特許庁長官 殿

1 事件の表示 昭和48年特許願第125753号

2 発明の名称

ピリジン誘導体の薬法

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町2丁目2番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4 代理人

住所 大阪市福島区貴洲上2丁目4番地

塩野義製薬株式会社特許部

(電話 06-458-5861)

氏名 弁理士 (6703) 岩崎 光雄

委任理由通知の日付 昭和 年 月 日 (発注日)

5 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6 補正の内容

(1) 明細書第14頁末行の次に下記の文を挿入する。

「注：上記表中のカルシウム塩は実施例22のものが水和物、実施例21が水和物、実施例30および35が水和物、実施例59、66、69、73および78が水和物、実施例14、15、29、33、57および58が水和物であり、実施例32および34のものが水和物である。」

以 上

昭 55 6.14 知

手 続 補 正 書

（意見書に代えて）



昭和55年3月12日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示 昭和48年特許願第128453号

2. 発明の名称

ポリリン誘導体の製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4. 代理人

住所 大阪市福島区豊洲5丁目1番4号

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁護士(4703) 岩 崎 光 雄

士権喪失理由通知の日付 昭和 年 月 日(発送日)



特許法第17条の2による補正の掲載  
昭和48年特許願第128453号(特開昭  
50-77375号 昭和50年6月24日  
発行公開特許公報 50-774 号掲載) につ  
いては特許法第17条の2による補正があったので  
下記の通り掲載する。

Int. Cl.	識別 記号	序内整理番号
C07D213/62		7138 4c
213/89		7138 4c
215/20		7306 4c
215/36		7306 4c
11 A61K 31/44		6617 4c
31/47		6617 4c



5. 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳細な説明」の欄。

6. 補正の内容

(1) 特許請求の範囲を別紙のとおり訂正する。

(2) 明細書6頁4行目の「ベンゼン環が酸環として例えば」を「ベンゼン環が、また酸環としては例えば」に訂正する。

(3) 同書15頁下から3行目と2行目の間に下記  
の文を挿入する。

「実施例53-59

実施例1と同様に反応操作し、下記の化合物を得る。

2-(6-(4-ヒドロキシフェノキシ)-3-  
ピリジル)プロピオン酸、mp 67~69℃

2-(6-(4-アセトキシフェノキシ)-3-  
ピリジル)プロピオン酸、161~163℃

2-(6-(4-イソプロピルフェノキシ)-3-  
ピリジル)プロピオン酸、89~91℃

2-(6-(4-プロピルフェノキシ)-3-  
ピリジル)プロピオン酸、mp 15~25℃

2-(6-(4-メチルフェノキシ)-3-  
ピリジル)プロピオン酸、mp 112~113℃

2-(6-(4-tert-ブチルフェノキシ)-3-  
ピリジル)プロピオン酸、mp 67~71℃

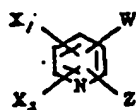
2-(6-(2-イソブチルフェノキシ)-3-  
ピリジル)プロピオン酸カルシウム、114~  
119℃(分解)

以上

(別紙)

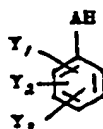
2特許請求の範囲

一般式



〔式中、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する環環もしくは芳香環を置き、Wはハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を置き、Zは加水分解によりCH<sub>2</sub>COOH(但しRは水素またはアルキル基を表わす。)になる基を表わす。〕で示される化合物またはそのN-オキレドに

一般式

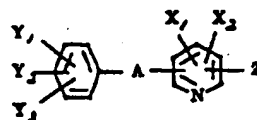


〔式中、Aは酸素または硫黄を置き、Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, およびY<sub>3</sub>はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキ

シ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを置き、これらの任意の2置換基は結合して環環または芳香環を形成してもよい。〕

で示される化合物を反応させて

一般式



〔式中、X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, AおよびZは前記と同意義を表わす。〕で示される化合物またはそのN-オキサドを得るかあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするピリジン誘導体の製法。

(以上)